

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Januar 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/00202 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/20

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/06836

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Juni 2001 (18.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 31 044.3 26. Juni 2000 (26.06.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KALBE, Jochen  
[DE/DE]; Immigrather Str. 58a, 42799 Leichlingen (DE).  
GEISSLER, Kornelia [DE/DE]; Erfstr. 12, 50672 Köln  
(DE). TRÄUBEL, Michael [DE/DE]; Turmstr. 11, 50733  
Köln (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring  
54, 51109 Köln (DE). VON SAMSON-HIMMELST-  
JERNA, Georg [DE/DE]; Neuenkamper Str. 21, 42657  
Solingen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/00202 A1

(54) Title: ENDOPARASITICIDAL AGENTS FOR VOLUNTARY ORAL INGESTION BY ANIMALS

(54) Bezeichnung: ENDOPARASITIZIDE MITTEL ZUR FREIWILLIGEN ORALEN AUFNAHME DURCH TIERE

(57) Abstract: The invention relates to orally administered medicaments for animals, which are voluntarily ingested by the latter  
(e.g. dogs, cats and horses). The invention also relates to a method for producing said agents and to the use thereof, in particular as  
endoparasiticides.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft oral applizierbare Arzneiformen für Tiere, die von diesen (z.B. von  
Hunden, Katzen und Pferden) freiwillig aufgenommen werden, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung, insbesondere  
als Endoparasitika.

**Endoparasitizide Mittel zur freiwilligen oralen Aufnahme durch Tiere**

Die vorliegende Erfindung betrifft oral applizierbare Arzneiformen für Tiere, die von  
5 diesen (z.B. von Hunden, Katzen und Pferden) freiwillig aufgenommen werden.

Allgemein üblich werden zur oralen Applikation von Arzneistoffen auch bei Tieren  
vorzugsweise Tabletten, das heißt Wirk- und Hilfsstoff-Komprimat, verwendet. Diese  
sind für die Tiere ohne jede Attraktivität und werden von ihnen in der Regel nur  
10 unfreiwillig aufgenommen, so dass der Tierhalter die Tabletten in Futter verpacken  
muss, um sie zu applizieren. Hierbei ist nicht immer garantiert, dass die Arznei voll-  
ständig und damit in der richtigen Dosierung appliziert werden kann.

Die Palatabilität dieser Tabletten lässt sich z. B. durch Zugabe verschiedener Aromen  
15 und Geschmacksstoffe steigern (DE A 196 17 487, WO 95/31963, US 4 851 226).  
Zusätzlich kann die Form der Tablette geändert werden, wie z.B. als Knochenform  
bei der Anwendung für Hunde (US 4 857 333). Weiterhin werden Manteltabletten  
hergestellt, die als äußere Hülle die Attraktivität steigernde Substanzen enthalten (EP  
A 320 320, EP A 574 301). Der prinzipielle Nachteil dieser verbesserten Tabletten-  
20 systeme ist die für das Tier offensichtliche Unterscheidbarkeit zum normalen Futter,  
so dass auch hier keine vollständige Akzeptanz erzielt werden kann.

Für Anwendungen beim Menschen ist die Schmelzextrusion von geeigneten oral  
applizierbaren Polymeren zu Tabletten bekannt, die aber aufgrund ihrer Konsistenz  
25 von den Tieren nicht ausreichend akzeptiert werden (WO 96/29053).

Durch Extrusion von Stärke lassen sich bekanntermaßen verschiedenste Arten von  
Formkörpern herstellen, die insbesondere in der Futtermittelindustrie Anwendung  
finden (US 3 899 607). Diese Futtermittel eignen sich jedoch nur bedingt als Träger  
30 für pharmazeutische Wirkstoffe, da sie bis zu 50 % mit Fleisch versetzt sind und  
hierdurch nicht den Regeln einer pharmazeutischen Arzneiform entsprechen. Durch

den Fleischzusatz und die entsprechende Form erzielen diese Extrudate jedoch sehr gute Akzeptanz.

5 Reine Stärkeextrudate mit pharmazeutischen Wirkstoffen (EP A 0 118 240, EP A 390 960) können dagegen keine Akzeptanz erzielen. Die Attraktivität von Futterextrudaten hängt primär von der Aromatisierung aber auch entscheidend von der physikalischen Beschaffenheit ab [M. Thomas et al, Animal Feed Science Technology 70 (1998) 59-78].

10 Um dem Tierhalter eine möglichst einfache Applikation endoparasitizider Wirkstoffe zu ermöglichen, ist es daher wünschenswert, ein vom Tier freiwillig aufzunehmendes Mittel zu Verfügung zu stellen.

15 Überraschenderweise wurden nun auf Stärke basierende, extrudierte Formkörper als Arzneiform gefunden, die als Träger für pharmazeutische Wirkstoffe dienen und ohne Fleischzusatz sind, aber von den Tieren freiwillig aufgenommen werden.

Weiterhin Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung dieser Arzneiform als Träger für pharmazeutische Wirkstoffe der Veterinärmedizin, insbesondere für  
20 cyclische Depsipeptide mit endoparasitizider Wirkung, wie sie z.B. in EP-OS 382 173 und DE-A 4 317 432.9; DE-A 4 317 457.4; DE-A 4 317 458.2 beschrieben sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind:

- 25 1. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper, dadurch gekennzeichnet, dass sie spezielle Aromen, Konsistenzgeber und pharmazeutische Arzneistoffe für Tiere beinhalten.
- 30 2. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Aromen Geflügelleberaroma oder Fleischaroma enthalten.

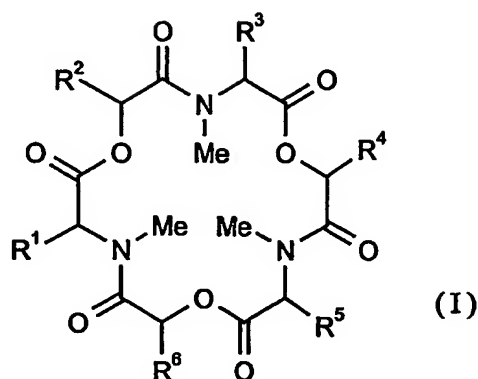
3. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Shore-A-Härte von 10 bis 100 aufweisen.
- 5 4. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie cyclische Depsipeptide, bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Bausteinen und mit 6 bis 30 Ring- oder Kettenatomen, enthalten.
- 10 5. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Punkt 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie mit pulverförmigen Celluloseacetat versetzt sind.
- 15 6. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Punkt 1, 2, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitere Hilfsstoffe wie Emulgatoren, Feuchthaltemittel und Konservierungsstoffe enthalten.
- 20 7. Verfahren zu Herstellung von auf Stärke basierenden extrudierten Formkörpern gemäß Punkt 1, 2, 3, 4 und 5 dadurch gekennzeichnet, dass die Einsatzstoffe gemischt werden und bei Temperaturen unter 150°C weiterverarbeitet werden.

Als Wirkstoffe kommen prinzipiell alle für den Einsatz in der Veterinärmedizin geeigneten Wirkstoffe in Frage. Besonders geeignet sind die Wirkstoffe aus der Klasse der Depsipeptide, insbesondere cyclische Depsipeptide.

25

Bevorzugte cyclische Depsipeptide sind solche mit 18 bis 24 Ringatomen, insbesondere mit 24 Ringatomen.

Zu den Depsipeptiden mit 18 Ringatomen zählen Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



5 in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfonalkyl, Alkylsulfonalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy, stehen.

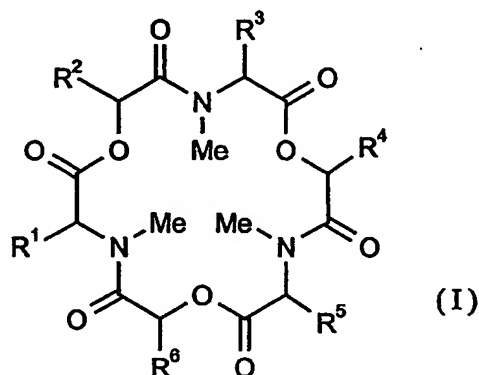
20  $R^2, R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfonalkyl, Alkylsulfonalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, ge-

benenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),



in welcher

10

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbe-

20

sondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Amino-propyl, Aminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbeson-  
 5 dere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, Guanido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbe-  
 sondere Guanidopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbeson-  
 dere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, 9-  
 Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere 9-Fluor-  
 enyl-methoxycarbonyl(Fmoc)aminopropyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-  
 10 (Fmoc)aminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-  
 Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-  
 Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl,  
 Cycloheptylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das  
 gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor  
 15 Brom oder Iod, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy  
 und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann, stehen

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl,  
 insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-  
 20 Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl,  
 Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-  
 25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto-C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbe-  
 sondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere  
 Methylsulfinylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methyl-  
 sulfonylethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxy-  
 30 ethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonyl-  
 methyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbe-

sondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom oder Iod, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann, stehen  
sowie deren optische Isomere und Racemate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch



einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann, stehen

5  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Carboxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonyl-ethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Aryl-alkoxycarbonyl- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl,  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylamino- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, 15 Dimethylaminobutyl,  $C_2$ - $C_8$ -Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptyl-methyl, Phenyl, Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der 20 oben angegebenen Reste substituiert sein kann, stehen sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

25 in welcher

$R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl,  $C_2$ - $C_8$ -Alkenyl, insbesondere Allyl,  $C_3$ -

30

C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl, stehen

5 R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder  
10 mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann, stehen

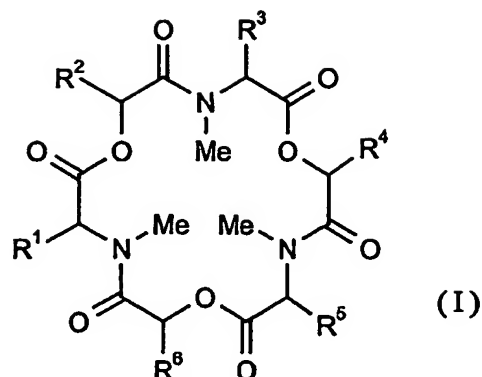
sowie deren optische Isomere und Racemate.

15 Im Sinne der vorliegenden Erfindung können alle Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die in optisch aktiven, stereoisomeren Formen oder als racemische Gemische vorliegen können, verwendet werden. Vorzugsweise werden jedoch die optisch aktiven, stereoisomeren Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erfindungsgemäß verwendet.

20 Im Einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) genannt, in welcher

25 die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> die folgende Bedeutung haben:

- 10 -

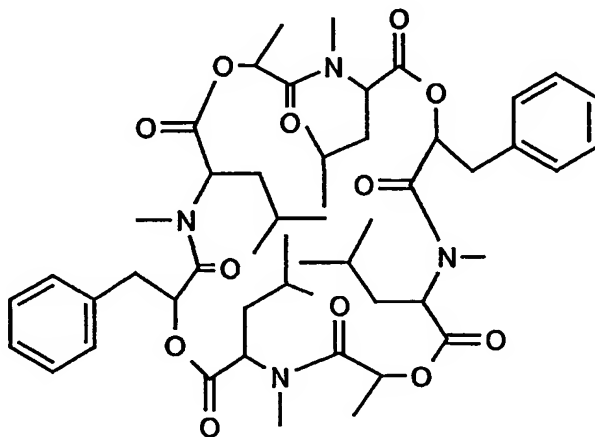


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-(CH <sub>2</sub> )-CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me

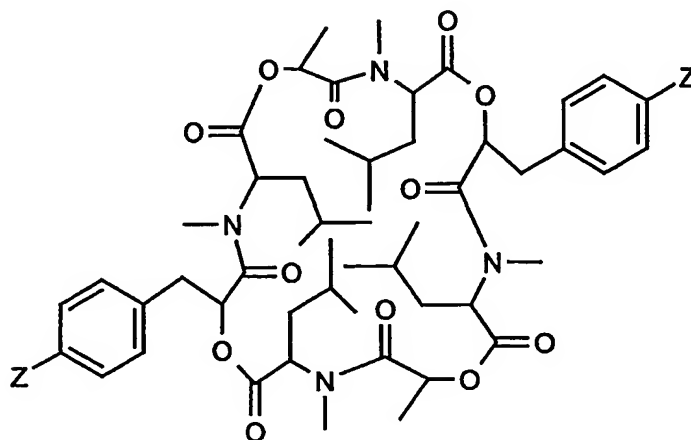
Me = Methyl; Phe = Phenyl

5 Weiterhin sei als Depsipeptid die aus EP-OS 382 173 bekannte Verbindung PF 1022 der folgenden Formel genannt:



Außerdem seien als Depsipeptide die aus der PCT-Anmeldung WO 93/19053 bekannten Verbindungen genannt.

Insbesondere seien aus PCT-Anmeldung WO 93/19053 die Verbindungen der folgenden Formel genannt:



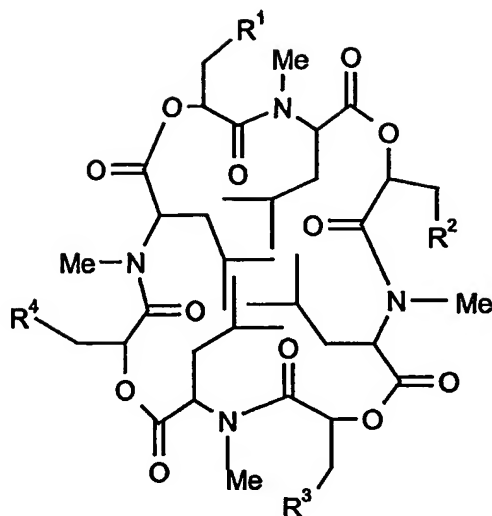
in welcher

10 Z für N-Morpholinyl, Amino, Mono- oder Dimethylamino steht.

Ein besonders bevorzugtes Beispiel für diese Verbindungen ist das Bis-morpholino-Derivat Cyclo[D-2-hydroxypropanoyl-N-methyl-L-leucyl-3-[4-(4-morpholinyl)-phenyl]-D-2-hydroxypropanoyl-N-methyl-L-leucyl-D-2-hydroxypropanoyl-N-methyl-L-leucyl-3[4-(4-morpholinyl)phenyl]-D-2-hydroxypropanoyl-N-methyl-L-leucyl] (CAS 155030-63-0).

Außerdem seien Verbindungen der folgenden Formel genannt:

- 13 -

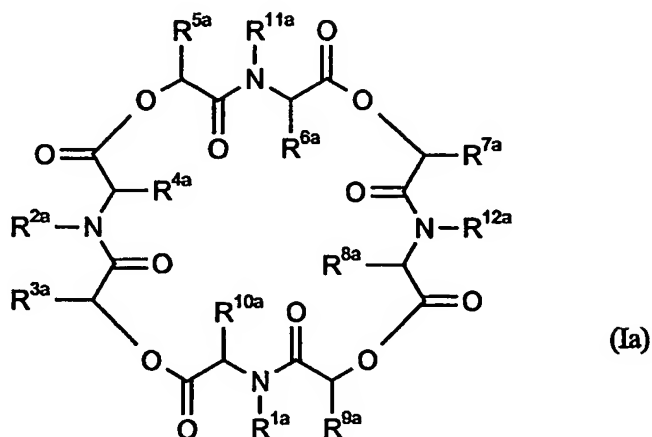


in welcher

5         $R^1, R^2, R^3, R^4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Aryl, insbesondere Phenyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy oder Halogen.

10        Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind bekannt und können nach den in EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

Zu den cyclischen Depsipeptiden mit 24 Ringatomen zählen auch Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



5 in welcher

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{11a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander für  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{1-8}$ -Halogenalkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl stehen,

10  $R^{3a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{9a}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes  $C_{1-8}$ -Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy,  $C_{1-4}$ -

Alkoxy, Carboxy,  $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{COH}) \end{smallmatrix}$ , Carboxamid,  $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{O}-\text{C}-\text{NH}_2) \end{smallmatrix}$ , Imidazolyl, Indolyl,

15 Guanidino, -SH oder  $C_{1-4}$ -Alkylthio substituiert sein kann und ferner für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy substituiert sein können, stehen,

20  $R^{4a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{10a}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges  $C_{1-5}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder  $C_{1-4}$ -Alkylthio substituiert sein können, sowie für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy substituiert sein können, stehen

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel (Ia) eingesetzt, in welcher

5

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{11a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-, s-, t-Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl, OH,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, sowie für Benzyl oder Phenylethyl stehen, die gegebenenfalls durch die bei Phenyl angegebenen Reste substituiert sein können;

10

$R^{3a}$  bis  $R^{10a}$  die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia), in welcher

15

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{11a}$  und  $R^{12a}$  unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder n-, s-, t-Butyl stehen,

$R^{3a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{9a}$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $C_{1-8}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-, s-, t-Butyl, die gegebenenfalls durch  $C_{1-4}$ -Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl oder  $C_{1-4}$ -Alkylthio, insbesondere Methylthio, Ethylthio substituiert sein können, ferner für Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen, die gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, substituiert sein können.

20

25

$R^{4a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{10a}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Vinyl, Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl, Methylthio, Ethylthio substituiert sein können sowie für Isopropyl, s-Butyl ferner für jeweils gegebenenfalls halogensubstituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl stehen.

30



Die Verbindungen der Formel (Ia) können ebenfalls nach den in EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

5

Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich bei günstiger Warmblüttoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so dass durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen insbesondere:

10

15

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphylobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp.

20

25

Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocostoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomus spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp.

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp.

30

Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp.,

- Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp.,
- 5   Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp.
- 10   Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp.
- Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp.
- 15   Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalcephalus spp., Cyliodropharynx spp., Poterostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp.,
- 20   Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., protostrongylus spp., Neostongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostongylus spp., Parelaphostongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp.,
- 25   Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp.
- Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp.,
- 30   Syphacia spp., Aspicularis spp., Heterakis spp.

Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp.

5 Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp.

10 Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp.

Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenorchis spp.

15 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztier wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten und Enten, Strauße, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Lachse, Karpfen und/oder Aale, Reptilien, sowie Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

20 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

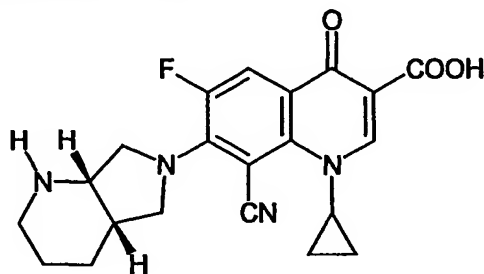
Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

25 Die erfindungsgemäßen Mittel werden besonders bevorzugt bei Hunden und Katzen, insbesondere Hunden eingesetzt.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

30 Die erfindungsgemäßen Formkörper können auch als Träger für die Verabreichung anderer Wirkstoffe verwendet werden. Als Beispiele seien genannt: Andere Wirkstoffe

die gegen pathogene Endoparasiten wirken wie z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenyl-imidazothiazol, Benzimidazolcarbamate wie Febantel, ferner Pyrantel, Praziquantel und Ivermectin; Coccidiostatika, wie Toltrazuril und Ponazuril (=Toltrazuril-Sulfon); Schmerzmittel wie Flupirtin und Antibiotika wie Enrofloxacin und die in WO  
5 97/31001 beschriebenen Verbindungen, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel



10 Die Wirkstoffe können in den erfindungsgemäßen Formkörpern auch in Kombination mit Synergisten oder mit anderen geeigneten Wirkstoffen eingesetzt werden. Beispielsweise können die weiter oben angeführten Depsipeptide mit anderen Wirkstoffen gegen pathogene Endoparasiten, wie sie z. B. weiter oben genannt sind, kombiniert werden.

15 Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe in Konzentrationen von 10 ppm - 25 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1-20 Gewichtsprozent.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen der erfindungsgemäßen  
20 Mischung von etwa 0,001 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bevorzugt sind 0,005 bis 5 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht.

Als Hilfsstoffe werden verwendet: Stärke wie beispielsweise Stärke aus Weizen, Reis,  
25 Mais, Tapioca, Roggen, Hafer und Kartoffeln. Modifizierte Stärken können physikalisch vorbehandelte Stärken wie vorgekochte oder chemisch veränderte wie Hydroxyethylstärke, Hydroxypropylstärke, Methylstärke, Carboxymethylstärke, Stärkeacetat,

- Hydroxypropylstärkeacetat, Hydroxyethylstärkeacetat, Stärkephosphate, Stärkesulfate, oder chemisch oder ionisch vernetzte Stärken wie Distärkephosphate, Phosphate hydroxypropylierter Stärken, Stärkedicarbonsäurediester oder Salze anionischer Stärkederivate sein. Bevorzugt sind hydroxypropylierte und phosphatvernetzte Stärken
- 5 von Mais, Weizen, Tapioka und Kartoffel. Hierbei werden Stärkemengen zwischen 30% und 80% bevorzugt zwischen 40% und 70% und besonders bevorzugt zwischen 40 und 60 % eingesetzt. Die Prozentangaben sind dabei Gewichtsprozent des fertigen Mittels.
- 10 Weiterhin werden Zucker wie Saccharose, Glucose, Fructose, Mannose und Sorbit verwendet. Hierbei werden Mengen zwischen 1% und 20%, bevorzugt zwischen 1% und 15% und besonders bevorzugt zwischen 1% und 10% eingesetzt. Die Prozentangaben sind dabei Gewichtsprozent des fertigen Mittels.
- 15 Zur Form- und Konsistenzgebung eignen sich besonders Cellulose und deren Derivate wie mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose besonders Celluloseacetat und ganz besonders Cellulose-2,5-Acetate. Weiterhin geeignet sind hochdisperse Silicate und Titandioxid. Hierbei werden Mengen zwischen 1% und 40%, bevorzugt zwischen
- 20 1% und 30% und besonders bevorzugt zwischen 1 und 20% eingesetzt. Die Prozentangaben sind dabei Gewichtsprozent des fertigen Mittels.
- Als Feuchthaltemittel und Weichmacher dienen Wasser, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole und Polypropylenglykole. Hierbei werden Mengen zwischen 1%
- 25 und 30%, bevorzugt zwischen 5% und 30% und besonders bevorzugt zwischen 5 und 20% eingesetzt. Die Prozentangaben sind dabei Gewichtsprozent des fertigen Mittels.
- Als Konservierungsstoffe können die für pharmazeutische Präparate und Lebensmittel üblichen Verbindungen wie Benzoesäureester, p-Hydroxybenzoesäuremethylester, p-
- 30 Hydroxybenzoesäurethylester, p-Hydroxybenzoesäurepropylester, Sorbinsäure, Propyl-

gallat, Citronensäure, Ascorbinsäure, Ascorbinpalmitat, Tocopherol, Tocopherolacetat, Butylhydroxytoluol und Butylhydroxyanisol eingesetzt werden.

Als Emulgatoren können eingesetzt werden: Tenside wie

5

1. nichtionogene, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethoxyliertes Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Ethylalkohol, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether,

10

2. ampholytische, wie Di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionat oder Lecithin,

3. anionaktive, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-Monoethanolaminsalz,

15

Hierbei betragen die eingesetzten Mengen vorzugsweise von 0,05 Gew.-% bis 2 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge an Inhaltsstoffen. Besonders bevorzugt sind Mengen von 0,2 bis 1 Gew.-%.

20

Die erfindungsgemäßen Formkörper weisen idealerweise eine Shore-A-Härte von 10 bis 100, bevorzugt von 10 bis 65, ganz besonders bevorzugt von 10 bis 30 und insbesondere von 15 bis 25 auf. Die Shore-A-Härte wird dabei gemäß DIN Methode 53505 ermittelt.

25

Als Aromen sind Trockenleberpulver aus Rind, Geflügel, Schaf, oder Schwein bevorzugt aus Geflügel und Schwein, sowie andere Aromenzubereitungen geeignet. Hierbei werden Mengen zwischen 1% und 30%, bevorzugt zwischen 5% und 25% und besonders bevorzugt zwischen 5% und 20% eingesetzt. Die Prozentangaben sind dabei Gewichtsprozent des fertigen Mittels.

Ganz besonders geeignet sind die unter den Bezeichnungen BEEF<sup>®</sup> und BAYOPAL<sup>®</sup> im Handel befindlichen Aromen der Firmen Pharmachem (BEEF<sup>®</sup>) und Haarmann und Reimer (BAYOPAL<sup>®</sup>).

- 5 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie einzuschränken. Als Wirkstoff wird in den Beispielen die Verbindung Cyclo[D-2-hydroxypropanoyl-N-methyl-L-leucyl-3-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-D-2-hydroxypropanoyl-N-methyl-L-leucyl-D-2-hydroxypropanoyl-N-methyl-L-leucyl-3[4-(4-morpholinyl)phenyl]-D-2-hydroxypropanoyl-N-methyl-L-leucyl] (CAS 155030-63-0) eingesetzt.

**Beispiel 1**

55 % Weizenmehl, 10 % Fructose, 10% Beef-Aroma, Pharma-Chemie, 1 % Aerosil und 4% Depsipeptid werden homogenisiert und gesiebt und anschließend über eine Dosierschnecke dem Extruder hinzugefügt. Über eine Dosierpumpe werden entsprechend 5% Wasser und 15% Glycerin (bezogen auf die Gesamtmischung) hinzugepumpt. Die Extrusionstemperatur beträgt 120°C. Der entstehende Strang wird in Stücke geschnitten, so dass ein Stück die Dosierung für 10 kg Körpergewicht Tier enthält. Die Prozentangaben sind dabei als Gewichtsprozente zu verstehen.

**Beispiel 2**

45% Maisstärke, 10% Saccharose, 10% Leber-Aroma, Haarmann & Reimer, 10% Celluloseacetatpulver, 1% Aerosil und 4% Depsipeptid werden homogenisiert und gesiebt und anschließend über eine Dosierschnecke dem Extruder hinzugefügt. Über eine Dosierpumpe werden entsprechend 5% Wasser und 15% Glycerin (bezogen auf die Gesamtmischung) hinzugepumpt. Die Extrusionstemperatur beträgt 120°C. Der entstehende Strang wird in Stücke geschnitten, so dass ein Stück die Dosierung für 10 kg Körpergewicht Tier enthält. Die Prozentangaben sind dabei als Gewichtsprozente zu verstehen.

**Beispiel 3**

Die in Beispiel 2 hergestellten Muster werden an Hunde verfüttert. Hierbei werden sowohl Placebo-Muster (ohne Wirkstoff) wie Verum-Muster (mit Wirkstoff) gegen ein kommerziell erhältliches fleischhaltiges Futter („Frolic“) getestet. Die Akzeptanz sowohl der Placebo- als auch der Verum-Muster ist vergleichbar .



**5 Beispiel 4**

Die Muster aus Beispiel 1 oder 2 werden in einer Dosierung von 5 mg Depsipeptid pro kg Körpergewicht an mit Parasiten infizierte Hunde verfüttert. Nach zwei bis vier Tagen sind die Tiere parasitenfrei.

10

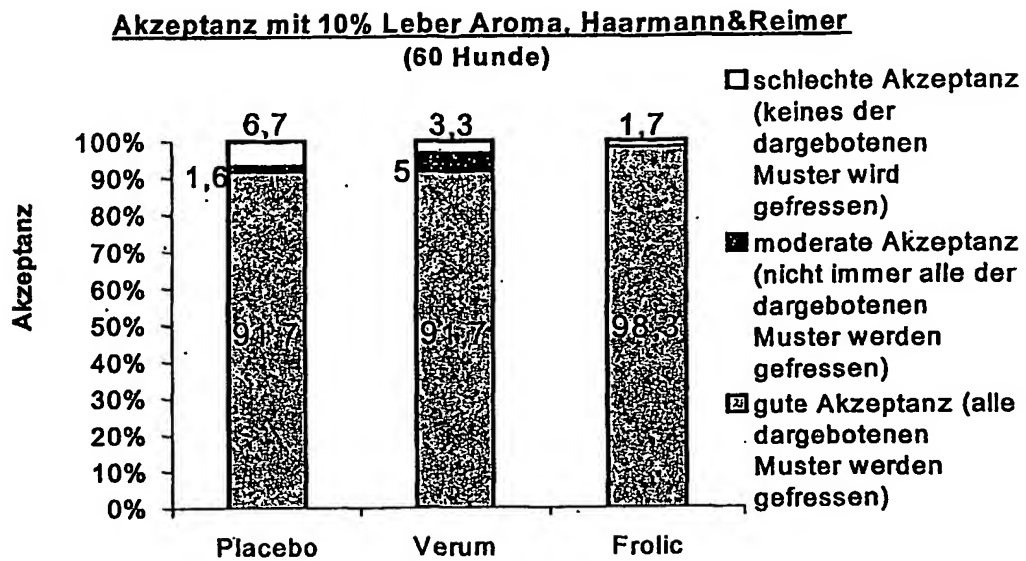
<b>Tier</b>	<b>Parasit</b>	<b>Wirkung</b>
2 Hunde	Toxocara canis	3 / 3
2 Hunde	Ancylostoma caninum	3 / 3

**Patentansprüche**

1. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper, dadurch gekennzeichnet, dass sie spezielle Aromen, Konsistenzgeber und pharmazeutische Arzneistoffe für Tiere beinhalten.  
5
2. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Aromen Geflügelleberaroma oder Fleischaroma enthalten.  
10
3. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Shore-A- Härte von 10 bis 100 aufweisen.
4. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie cyclische Depsipeptide, bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Bausteinen und mit 6 bis 30 Ring- oder Kettenatomen, enthalten.  
15
5. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie mit pulverförmigen Celluloseacetat versetzt sind.  
20
6. Auf Stärke basierende extrudierte Formkörper gemäß Anspruch 1, 2, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitere Hilfsstoffe wie Emulgatoren, Feuchthaltemittel und Konservierungsstoffe enthalten.  
25
7. Verfahren zu Herstellung von auf Stärke basierenden extrudierten Formkörpern gemäß Anspruch 1, 2, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Einsatzstoffe gemischt werden und bei Temperaturen unter 150°C weiterverarbeitet werden.

1/1

Fig. 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 01/06836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EP0-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 751 848 A (FAUCHON) 6 February 1998 (1998-02-06) page 1	1,6,7
Y		4,5
X	DE 198 53 729 A (ARNOLD) 9 March 2000 (2000-03-09) the whole document column 1, line 49 column 2, line 64 -column 3, line 1	1,2,6,7
Y	DE 42 33 625 A (ALTROGGE-HOLDING S.A.) 7 April 1994 (1994-04-07) column 1, line 1 - line 7 column 5, line 21 - line 31	5
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Δ\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 December 2001

Date of mailing of the international search report

13/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/06836

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 44 01 389 A (BAYER AG) 20 July 1995 (1995-07-20) Zusammenfassung page 19, line 51 - line 52	4
X	FR 2 702 960 A (KEROUEDAN) 30 September 1994 (1994-09-30)	1-3,6
Y	the whole document page 11, line 15	4,5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/06836

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2751848	A	06-02-1998	FR 2751848 A1	06-02-1998
DE 19853729	A	09-03-2000	DE 29815956 U1 DE 19853729 A1	19-11-1998 09-03-2000
DE 4233625	A	07-04-1994	DE 4233625 A1 PL 300060 A1	07-04-1994 18-04-1994
DE 4401389	A	20-07-1995	DE 4401389 A1 DE 59501795 D1 EP 0664297 A1 ES 2115269 T3 JP 7206897 A US 5663140 A	20-07-1995 14-05-1998 26-07-1995 16-06-1998 08-08-1995 02-09-1997
FR 2702960	A	30-09-1994	FR 2702960 A1	30-09-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06836

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/20

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 751 848 A (FAUCHON) 6. Februar 1998 (1998-02-06)	1,6,7
Y	Seite 1	4,5
X	DE 198 53 729 A (ARNOLD) 9. März 2000 (2000-03-09) das ganze Dokument Spalte 1, Zeile 49 Spalte 2, Zeile 64 - Spalte 3, Zeile 1	1,2,6,7
Y	DE 42 33 625 A (ALTROGGE-HOLDING S.A.) 7. April 1994 (1994-04-07) Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 7 Spalte 5, Zeile 21 - Zeile 31	5
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Dezember 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13/12/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ionales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/06836

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 44 01 389 A (BAYER AG) 20. Juli 1995 (1995-07-20) Zusammenfassung Seite 19, Zeile 51 - Zeile 52	4
X	FR 2 702 960 A (KEROUEDAN) 30. September 1994 (1994-09-30)	1-3,6
Y	das ganze Dokument Seite 11, Zeile 15	4,5



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/06836

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR 2751848	A	06-02-1998	FR	2751848 A1	06-02-1998
DE 19853729	A	09-03-2000	DE	29815956 U1	19-11-1998
			DE	19853729 A1	09-03-2000
DE 4233625	A	07-04-1994	DE	4233625 A1	07-04-1994
			PL	300060 A1	18-04-1994
DE 4401389	A	20-07-1995	DE	4401389 A1	20-07-1995
			DE	59501795 D1	14-05-1998
			EP	0664297 A1	26-07-1995
			ES	2115269 T3	16-06-1998
			JP	7206897 A	08-08-1995
			US	5663140 A	02-09-1997
FR 2702960	A	30-09-1994	FR	2702960 A1	30-09-1994